

ИНИЦИИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ АЦЕТИЛЕНОВЫХ ФЕРРОЦЕНСОДЕРЖАЩИХ ПЕРОКСИДОВ

Степин С.Г.¹, Дикусар Е.А.²

УО «Витебский государственный медицинский университет»¹
Институт физико-органической химии НАН Республики Беларусь²

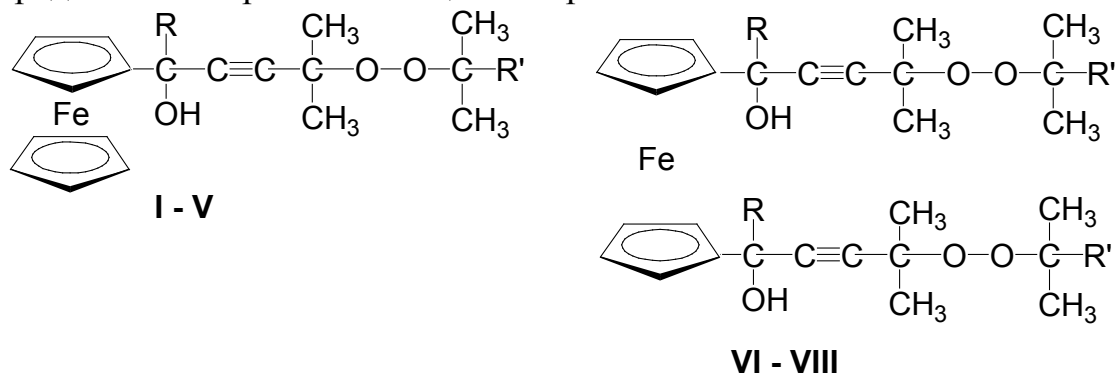
Актуальность. Ферроцен был признан одной из «молекул XX века». Производные ферроцена используют для лечения железодефицитной анемии [1]. Гетероциклические производные ферроцена являются перспективными лекарственными средствами для лечения озоны, парадонтоза, аденомы простаты и хронического простатита. Производные ферроцена являются эффективными противоопухолевыми средствами. Разнообразную физиологическую активность проявляют соединения, содержащие тройные связи [2,3]. Перспективными, но чрезвычайно редкими являются лекарственные средства пероксидной природы. В настоящее время в медицине используются: пероксид водорода, пероксид бензоила и артемизенин. Пероксид водорода является распространенным антисептиком, пероксид бензоила эффективно используется в дерматологии. Выделенный из полыни (*Artemisia annua*) сесквитерпеновый лактон с пероксидной группировкой – артемизенин, обладает высокой противомаларийной активностью, превосходящей многие современные противомаларийные средства, кроме этого он эффективен для лечения болезни лайма и проявляет противоопухолевую активность. Разработка артемизинина отмечена Нобелевской премией 2015 года.

Сочетание трех фармакофорных групп: ацетиленовой связи, пероксидной группировки и ферроценового радикала может увеличить биологическую активность известную для данных классов соединений и проявить новые виды активности. Противоопухолевое действие ферроценовых соединений объясняется генерацией свободных радикалов, введение пероксидной группы является потенциальным фактором увеличивающим данную активность. Для определения скорости образования свободных радикалов удобно использовать дилатометрический метод оценки иницирующей активности [4].

Цель. Определить иницирующую активность ацетиленовых ферроценосодержащих пероксидов при помощи дилатометрического метода в стироле. Провести расчет кинетических и активационных параметров иницирования свободных радикалов в стироле.

Материал и методы. Иницирующую активность ферроценосодержащих ацетиленовых пероксидов (I – VIII) определяли при помощи дилатометрического метода в стироле при 90°–110°С до глубины полимеризации не более 10%. Концентрация монопероксидов I – V - 0,01 моль/л, концентрация дипероксидов VI-VIII - 0,005 моль/л, что в пересчёте на одну пероксидную группу также составляет 0,01 моль/л. Объём рабочей ячейки дилатометров 2 – 4,5 мл, цена деления измерительного капилляра

0,001 мл. Калибровку объёма ячеек проводили при помощи очищенной ртути. Стирол очищали четырёхкратной промывкой 10%-ным раствором NaOH и дистиллированной водой до нейтральной реакции, сушили безводным хлоридом кальция и перегоняли в вакууме. Т.кип. 46-47°C/20 мм.рт.ст. Концентрацию стирола при температуре полимеризации определяли dilatометрическим методом в присутствии ингибитора полимеризации агидола-2. Используя значение термического коэффициента расширения стирола вводились поправки, учитывающие истинную концентрацию пероксидов при температуре полимеризации. Погрешность при определении энергии активации не превышала 10%



где R=R'=CH₃ (I), R=CH₃, R'=C₂H₅ (II, VI); R=CH₃, R'= C₃H₇ (III); R= C₆H₅, R'= CH₃ (IV, VII); R=C₆H₅, R'=C₂H₅ (V, VIII).

Расчет кинетических параметров характеризующих инициирующую активность пероксидов I-VIII проводили по методике [4.] Расчет активационных параметров проводили с использованием теории Эйринга.

Результаты и обсуждение. Энтропия активации определена из уравнения:

$$K = kT/h \cdot e^{-\Delta H^\ddagger / RT} \cdot e^{-\Delta S^\ddagger / R}$$

где K – константа скорости реакции; k – постоянная Больцмана, h – постоянная Планка, ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger - энтальпия и энтропия активации соответственно.

Энтальпия активации определена по формуле:

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT$$

Свободная энергия Гиббса активации (ΔG^\ddagger) найдена из уравнения:

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$

Кинетические и активационные параметры инициирующей активности приведены в таблице.

Таблица. Кинетические и активационные параметры для пероксидов I-VIII в стироле при 100°C

	$K, \text{с}^{-1}$	$A, \text{с}^{-1}$	$E_a, \text{кДж/моль}$	$\Delta H^\ddagger, \text{кДж/моль}$	$\Delta S^\ddagger, \text{Дж/(моль} \cdot \text{К)}$	$\Delta G^\ddagger, \text{кДж/моль}$
I	$1,56 \cdot 10^{-5}$	$3,10 \cdot 10^{17}$	158,7	155,6	79,1	125,9
II	$2,49 \cdot 10^{-5}$	$6,20 \cdot 10^8$	95,9	92,8	-86,8	125,2
III	$1,69 \cdot 10^{-5}$	$8,90 \cdot 10^{13}$	133,8	130,7	11,9	126,3
IV	$1,14 \cdot 10^{-5}$	$3,90 \cdot 10^8$	96,4	93,3	-90,7	127,1

V	$1,05 \cdot 10^{-5}$	$8,50 \cdot 10^{10}$	113,0	109,9	-45,9	127,0
VI	$1,53 \cdot 10^{-5}$	$3,70 \cdot 10^{10}$	109,6	106,5	-52,8	126,2
VII	$6,81 \cdot 10^{-6}$	$8,20 \cdot 10^9$	107,5	104,4	-65,3	128,8
VII I	$1,59 \cdot 10^{-6}$	$1,10 \cdot 10^{13}$	127,0	123,9	-5,5	125,9

Как видно из данных таблицы наибольшей иницирующей активностью обладает пероксид II, наибольшая энергия активации наблюдается у пероксида I. Большинство пероксидов имеет отрицательные значения энтропии активации. Следует отметить, что все пероксиды имеют близкие значения свободной энергии Гиббса активации.

Выводы. 1. Дилатометрическим методом определена иницирующая активность ацетиленовых ферроценсодержащих пероксидов.

2. Определены кинетические и активационные параметры процесса иницирования полимеризации в стироле.

Литература:

1. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : в 2 т. – М. : Новая Волна, Издатель С. Б. Дивов, 2001. – Т. 1. – 540 с.; Т. 2. – 608 с.
2. Степин, С. Г. Неожиданное протекание реакции Иощича / С. Г. Степин, Е. Д. Скаковский // Вестн. фармации. – 2016. – № 1. – С. 40–43.
3. Степин, С. Г. Синтез ацетиленовых кетозпоксидов / С. Г. Степин, Е. А. Дикусар // Вестн. фармации. – 2016. – № 1. – С. 40–43.
4. Степин, С. Г. Оценка погрешностей дилатометрического метода исследования инициаторов и мономеров / С. Г. Степин, Е. Л. Степина, Ф. П. Коршиков // Ученые зап. ВГУ. – 2003. – Т. 2. – С. 161–170.

ИЗМЕНЕНИЕ СОСТАВА ФОСФОЛИПИДОВ МЕМБРАН МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ

Яроцкая Н.Н.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Актуальность. Лечение перитонита является серьезной проблемой абдоминальной хирургии, что обусловлено высокой летальностью при данной патологии. Нарушение кишечного барьера ведет к патологической проницаемости слизистой оболочки кишечника и сопровождается транслокацией бактерий, их эндотоксинов и продуктов клеточной биodeградации в портальный и системный кровотоки [1].

Печень, в виду своего стратегического расположения, получает кровь, содержащую эти микробные продукты и выступает в качестве первоначального места их фильтрации и детоксикации. [2]. Действие эндотоксинов приводит к дестабилизации биологических мембран, нарушению их структурной и функциональной целостности [3]. Снижение